

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Neodol forte 40 mg/ml oralna suspenzija

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml oralne suspenzije sadrži 40 mg ibuprofena.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml oralne suspenzije sadrži 0,5 g tekućeg maltitola

1 ml suspenzije sadrži 5,78 mg natrija

1 ml suspenzije sadrži 1 mg natrijevog benzoata

1 ml suspenzije sadrži 0,0007 mg propilenglikola

1 ml suspenzije sadrži 0,0001652 mg benzilnog alkohola

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Bijela ili bjelkasta viskozna suspenzija, bez stranih čestica, karakterističnog okusa jagode.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Za kratkotrajno simptomatsko liječenje blagih do umjereno jakih bolova.

Za kratkotrajno simptomatsko liječenje vrućice.

Lijek je indiciran za primjenu u djece u dobi od 6 godina (tjelesne mase > 20 kg) do 12 godina (tjelesne mase < 40 kg).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Za sniženje povišene tjelesne temperature i ublažavanje bolova*

Dnevna doza Neodol forte oralne suspenzije je 20 - 30 mg/kg tjelesne mase podijeljeno u više pojedinačnih doza. Primjenom priložene štrcaljke za usta lijek se dozira kako slijedi:

Masa djeteta (dob)	Doza	Učestalost primjene u 24 sata
20 - 29 kg (6 – 9 godina)	1 x 200 mg/5 ml	3 puta
30 – 40 kg (10 – 12 godina)	1 x 300 mg/7,5 ml	3 puta

Doze lijeka treba davati približno svakih 6 do 8 sati.

### *Trajanje primjene*

Samo za kratkotrajnu primjenu.

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg mogućeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.).

Ako se simptomi bolesti pogoršaju potrebno je zatražiti savjet liječnika.

Ako je lijek potrebno primjenjivati duže od 3 dana, ili se simptomi pogoršaju, potrebno je zatražiti savjet liječnika.

### *Bolesnici s poremećajem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2.):*

Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (za bolesnike s teškom bubrežnom insuficijencijom, vidjeti dio 4.3.).

### *Bolesnici s poremećajem funkcije (vidjeti dio 5.2.):*

Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (za bolesnike s teškim poremećajem jetrene funkcije, vidjeti dio 4.3.).

### *Pedijatrijska populacija*

Nije prikladno za djecu mlađu od 6 godina ili koja imaju manje od 20 kg

### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Bočicu treba protresti prije primjene.

Za bolesnike s osjetljivim želucem preporučuje se uzimanje Neodol forte oralne suspenzije uz obrok.

## **4.3. Kontraindikacije**

Primjena Neodol forte kontraindicirana je:

- u bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ibuprofen ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika kod kojih su se ranije pojavile reakcije preosjetljivosti (npr. bronhospazam, astma, rinitis, angioedem ili urtikarija) povezane s acetilsalicilatnom kiselinom, ibuprofenom ili drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima.
- u bolesnika s pozitivnim anamnestičkim podacima o prijašnjem krvarenju ili perforaciji u probavnom sustavu povezanim s terapijom NSAIL.
- u bolesnika s aktivnim peptičkim vrijedom ili krvarenjem iz probavnog sustava, odnosno anamnezom recidivirajućeg peptičkog vrijeda/kvarenja (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja).
- u bolesnika s cerebrovaskularnim ili drugim aktivnim krvarenjem.
- u bolesnika s teškim zatajenjem jetre ili teškim zatajenjem bubrega.
- u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA IV).
- u bolesnika s nerazjašnjenim hematopoetskim poremećajima.
- tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.6.).
- u bolesnika s teškom dehidracijom (uzrokovanom povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine).

## **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Neželjeni učinci mogu se minimizirati primjenom najniže učinkovite kroz najkraće moguće vrijeme potrebno za ublažavanje simptoma.

#### Starije osobe

Starije osobe imaju povećanu učestalost nuspojava na NSAIL, posebno krvarenja i perforacija u probavnom sustavu koje mogu imati i smrtni ishod. U starijih osoba povećan je rizik od posljedica nuspojava.

#### Potreban je oprez u bolesnika sa:

- sistemskim eritematoznim lupusom, kao i onih s miješanom bolesti vezivnog tkiva, zbog povećanog rizika od aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8.)
- kongenitalnim poremećajem metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)
- gastrointestinalnim poremećajima i kroničnom upalnom bolesti crijeva (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) (vidjeti dio 4.8.)
- anamnezom hipertenzije i/ili zatajenja srca jer su zabilježeni slučajevi zadržavanja tekućine i edemi povezani s terapijom NSAIL (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.)
- oštećenjem bubrega, jer se funkcija bubrega može dodatno pogoršati (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.)
- oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.)
- neposredno nakon većeg operativnog zahvata
- peludnom groznicom, nosnim polipima ili kroničnim opstruktivnim poremećajima disanja, jer kod njih postoji povećani rizik od pojave alergijskih reakcija. One se mogu manifestirati kao napadaji astme (takozvana analgetska astma), Quinckeov edem ili urtikarija
- u bolesnika koji su već reagirali alergijski na druge tvari, jer kod njih postoji povećan rizik od pojave reakcija preosjetljivosti i nakon primjene ovog lijeka.

#### Respiratorni učinci

U bolesnika koji boluju od bronhalne astme ili alergije, ili ih imaju u anamnezi, može se pospješiti pojava bronhospazma.

#### Drugi NSAIL

Treba izbjegavati istodobnu primjenu s drugim NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

#### Sigurnost za gastrointestinalni sustav

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu, koji mogu biti i fatalni, zabilježeni su bilo kada tijekom primjene svih NSAIL, s upozoravajućim simptomima ili bez njih, bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke o ozbiljnim učincima na gastrointestinalni sustav.

U bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o vrijedu, osobito s razvojem komplikacija kao što su krvarenje i perforacija (vidjeti dio 4.3.) i u starijih bolesnika, rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija se povećava uz povećanje doze NSAIL. Takvi bolesnici trebali bi započeti terapiju najnižom mogućom dozom.

U takvih bolesnika, kao i u bolesnika kod kojih je potrebna istovremena primjena niskih doza acetilsalicilatne kiseline, ili drugih lijekova koji bi mogli povećati rizik za gastrointestinalni sustav, u obzir bi trebalo uzeti kombiniranu terapiju sa zaštitnim tvarima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe) (vidjeti ispod i dio 4.5.).

Bolesnici kod kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na toksičan učinak lijekova na probavni sustav, posebno starije životne dobi, trebaju prijaviti svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenje iz probavnog sustava), posebno na početku liječenja. Potreban je oprez u bolesnika kod kojih se istodobno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati rizik nastanka vrijeda ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi poput varfarina, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici poput acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.5.).

Ako tijekom primjene ibuprofena dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

NSAIL lijekove treba davati s oprezom bolesnicima s anamnezom bolesti probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer može doći do pogoršanja tih stanja (vidjeti dio 4.8.).

#### Teške kožne nuspojave (SCAR)

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), uključujući ekfolijativni dermatitis, multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijekove praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS sindrom) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su povezano s primjenom ibuprofena (vidjeti dio 4.8). Većina ovih reakcija pojavila se tijekom prvog mjeseca.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, primjenu ibuprofena treba odmah prekinuti i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno).

Iznimno, varičela može biti uzrok infektivnih komplikacija kože i mekih tkiva. Prema do sada dostupnim podacima, uloga NSAIL u pogoršavanju ovih infekcija ne može se isključiti. Sukladno tome, preporučuje se izbjegavati primjenu ibuprofena u slučaju varičela.

#### Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Neodol forte može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je opaženo kod izvanbolnički stečene bakterijske upale pluća i bakterijskih komplikacija povezanih s varičelama. Kada se Neodol forte primjenjuje za ublažavanje vrućice ili bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim okruženjima bolesnik bi se trebao obratiti liječniku ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

#### Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (primjerice, infarkta miokarda ili moždanog udara). Općenito, epidemiološka ispitivanja ne upućuju na to da bi ibuprofen u niskoj dozi (npr.  $\leq 1200$  mg/dan) bio povezan s povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca (NYHA II-III), utvrđenom ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću smije se liječiti ibuprofenom samo nakon pažljivog razmatranja uz izbjegavanje davanja visokih doza (2400 mg/dan).

Temeljito razmatranje također je potrebno prije započinjanja dugotrajnog liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne događaje (primjerice hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolešću, pušenjem), naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Prijavljeni su slučajevi Kounisova sindroma u bolesnika liječenih Neodolom. Kounisov sindrom je definiran kao kardiovaskularni simptomi koji su posljedica alergijske ili reakcije preosjetljivosti povezane sa suženjem koronarnih arterija, a potencijalno dovode do infarkta miokarda.

#### Ostali učinci

Vrlo su rijetko zabilježene teške akutne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok). Terapiju treba prekinuti kod pojave prvih znakova reakcije preosjetljivosti nakon uzimanja/primjene Neodol forte oralne suspenzije. Stručno osoblje treba poduzeti potrebne medicinske mjere u skladu sa simptomima.

Ibuprofen, djelatna tvar u Neodol forte oralnoj suspenziji, može privremeno inhibirati funkciju krvnih pločica (agregaciju trombocita). Stoga treba pažljivo motriti bolesnike s poremećajima koagulacije.

Kod produžene primjene Neodol forte oralne suspenzije, potrebno je redovito kontrolirati jetrene vrijednosti, funkciju bubrega i krvnu sliku.

Produžena primjena bilo kojih lijekova protiv bolova za glavobolje, može ih pogoršati. Ako se pojavi takav slučaj ili se na njega sumnja, treba zatražiti liječnički savjet i prekinuti primjenu lijeka. Na dijagnozu glavobolje uzrokovane prekomjernom uporabom analgetika treba posumnjati u bolesnika koji imaju česte ili svakodnevne glavobolje usprkos redovitoj primjeni (ili zbog redovite primjene) lijekova za glavobolju.

Tijekom istodobne primjene alkohola i lijekova iz skupine NSAIL može doći do povećanja učestalosti nuspojava koje su uzrokovane djelatnom tvari, posebno nuspojava na probavnom i središnjem živčanom sustavu.

NSAIL mogu prikriti simptome infekcije ili vrućice.

#### Bubrežni učinci

Općenito, učestala primjena analgetika, naročito kombinacija različitih analgetskih djelatnih tvari, može dovesti do trajnih bubrežnih lezija s rizikom od zatajenja bubrega (analgetska nefropatija).

Postoji rizik oštećenja bubrega kod dehidrirane djece.

#### Važne informacije o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži tekući maltitol. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži 5,78 mg natrija po mililitru.

Ovaj lijek sadrži 1 mg natrijevog benzoata po mililitru. Natrijev benzoat može pojačati žuticu (žutilo kože i oči) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

Ovaj lijek sadrži 0,0007 mg propilenglikola po mililitru. Istodobna primjena bilo kojeg susprata alkohol dehidrogenaze, kao što je etanol, može izazvati ozbiljne štetne učinke u novorođenčadi.

Ovaj lijek sadrži 0,0001652 mg benzilnog alkohola po mililitru. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući poteškoće s disanjem (zване „sindrom dahtanja“) u male djece. Ne smije se primjenjivati u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti) ili dulje od tjedan dana u male djece (mlađe od 3 godine).

Lijek treba primjenjivati s oprezom kod trudnica ili dojilja i kod bolesnika koji boluju od bolesti jetre ili bubrega. To je zato što se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u tijelu i mogu uzrokovati nuspojave (metabolička acidoza).

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### **Treba izbjegavati ibuprofen u kombinaciji sa:**

*Drugim NSAIL lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2*

izbjegavajte istodobnu primjenu dvaju ili više lijekova iz skupine NSAIL jer to može povećati rizik od razvoja nuspojava (vidjeti dio 4.4.).

*Acetilsalicilatnom kiselinom*

Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline općenito se ne preporučuje zbog veće mogućnosti nuspojava.

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Iako postoje nesigurnosti glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da redovita, dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 5.1.).

### **Ibuprofen (kao i ostale NSAIL) treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji sa**

#### *Antihipertenzivima (ACE inhibitori, blokatori beta-receptora, antagonisti angiotenzina II) i diureticima*

NSAIL mogu umanjiti učinak ovih lijekova. U nekih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (npr. dehidriranih bolesnika ili starijih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega) primjena ACE inhibitora, beta-blokatora ili antagonista angiotenzina II zajedno s lijekovima koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga ovu kombinaciju treba davati s oprezom, posebno u starijih osoba. Bolesnike treba adekvatno hidrirati i obratiti pozornost na praćenje bubrežne funkcije na početku istodobne terapije ovim lijekovima, i kasnije periodički. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL-a.

#### *Srčanim glikozidima npr. digoksinom*

NSAIL mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti stopu glomerularne filtracije (GFR) i povećati razinu glikozida u plazmi. Istodobna primjena Neodol forte oralne suspenzije s pripravcima digoksina može povećati razinu digoksina u serumu. Provjera razine digoksina u serumu u pravilu nije obvezna ukoliko se lijek ispravno primjenjuje (najduže tijekom 3 dana).

#### *Litijem*

Postoje dokazi o mogućem povećanju razine litija u plazmi. Provjera razine litija u serumu u pravilu nije obvezna ukoliko se lijek ispravno primjenjuje (najduže tijekom 3 dana).

#### *Diureticima koji štede kalij*

Istodobna primjena Neodol forte oralne suspenzije i diuretika koji štede kalij može dovesti do hiperkalemije (preporučena je provjera kalija u serumu).

#### *Fenitoinom*

Istodobna primjena Neodol forte oralne suspenzije s fenitoinom može dovesti do povećanja razine fenitoina u serumu. Provjera razine fenitoina u serumu u pravilu nije potrebna pri pravilnoj primjeni (najduže tijekom 3 dana).

#### *Metotreksatom*

Postoje dokazi o mogućem povećanju razine metotreksata u plazmi. Primjena Neodol forte oralne suspenzije unutar 24 sata prije ili poslije primjene metotreksata može dovesti do povećanih koncentracija metotreksata i povećati njegov toksični učinak.

#### *Takrolimusom*

Kada se NSAIL primjenjuju uz takrolimus, moguće je povećanje rizika nefrotoksičnosti.

#### *Ciklosporinom*

Povećan rizik od nefrotoksičnosti.

#### *Kortikosteroidima*

Povećan rizik nastanka ulceracija i krvarenja u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.4.).

#### *Antikoagulantima*

NSAIL mogu pojačati antikoagulantni učinak ovih lijekova, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4.).

#### *Antitromboticima i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI)*

Povećan rizik krvarenja iz probavnog sustava (vidjeti dio 4.4.).

#### *Sulfonilurejama*

Klinička ispitivanja su pokazala interakcije između NSAIL i antidijabetika (sulfonilureja). Iako do sada nisu opisane interakcije između ibuprofena i sulfonilureja, preporuča se provjera razina glukoze u krvi kao mjera opreza pri istodobnoj primjeni.

#### *Zidovudinom*

Postoje dokazi o povećanom riziku od hemartroza i hematoma u HIV-pozitivnih bolesnika s hemofilijom koji se istodobno liječe zidovudinom i ibuprofenom.

#### *Probenecidom i sulfinpirazonom*

Lijekovi koji sadrže probenecid i sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.

#### *Baklofenom*

Nakon početka liječenja ibuprofenom može se razviti toksičnost baklofena.

#### *Ritonavirom*

Ritonavir može povisiti koncentracije NSAIL u plazmi.

#### *Aminoglikozidima*

NSAIL mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida.

#### *Kinolonskim antibioticima*

Ispitivanja na životinjama pokazala su da NSAIL lijekovi mogu povećati rizik konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju NSAIL i kinolonske antibiotike mogu imati povećan rizik razvoja konvulzija.

#### *Inhibitorima CYP2C9*

Istodobna primjena ibuprofena i inhibitora CYP2C9 može povećati izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). U ispitivanjima s vorikonazolom i flukonazolom (inhibitorima CYP2C9) bila je vidljiva povećana izloženost S (+) ibuprofenu za približno 80-100%. Treba razmotriti smanjenje doze ibuprofena pri istodobnoj primjeni s potentnim CYP2C9 inhibitorima, naročito kad se visoke doze ibuprofena primjenjuju bilo s vorikonazolom ili flukonazolom.

#### *Kaptoprilom*

Iksperimentalne studije ukazuju na to da ibuprofen inhibira učinak kaptoprila na izlučivanje natrija.

#### *Kolestiraminom*

Pri istodobnoj primjeni ibuprofena i kolestiramina, apsorpcija ibuprofena je odgođena i smanjena (25%). Lijekove treba primjenjivati s nekoliko sati razmaka.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno utjecati na trudnoću i/ili embrio-fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći.

Vjeruje se da se rizik povećava s povećanjem doze i trajanjem terapije. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija bio je povećan s manje od 1% na približno 1,5%. U životinja se pokazalo da je primjena inhibitora sinteze prostaglandina rezultirala povećanim pre- i post-implantacijskim gubitkom i embrio-fetalnom smrtnošću. Uz to, u životinja kojima su se davali

inhibitori sinteze prostaglandina za vrijeme organogeneze, zabilježena je veća učestalost različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje primjena ibuprofena može uzrokovati oligohidramnij uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosus* uslijed primjene u drugom tromjesečju trudnoće u kojima je većinom došlo do oporavka nakon prestanka primjene. Stoga se ibuprofen ne smije davati tijekom prvog i drugog tromjesečja osim ako nije prijeko potrebno. Ako ibuprofen primjenjuje žena koja pokušava zatrudnjeti, ili se primjenjuje tijekom prvog i drugog tromjesečja, dozu je potrebno održati što nižom, a trajanje liječenja što kraćim.

Nakon izlaganja ibuprofenu tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramnija i suženja *ductus arteriosus*. Ako se utvrdi oligohidramnij ili suženje *ductus arteriosus*, potrebno je prekinuti liječenje ibuprofenom.

Tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće ibuprofen se ne smije primjenjivati, osim ako je to nužno. Ako se ibuprofen primjenjuje u žena koje pokušavaju zanijeti ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, treba primjenjivati najmanje moguće doze tijekom najkraćeg mogućeg perioda.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* i plućna hipertenzija)
- poremećenoj bubrežnoj funkciji, koja se može razviti u zatajenje bubrega s oligohidramnijem (vidjeti gore).

Majku i novorođenče, na kraju trudnoće:

- mogućem produženom vremenu krvarenja, anti-agregacijskom učinku koji se može javiti čak i kod vrlo niskih doza
- inhibiciji kontrakcija maternice, što može rezultirati zakašnjelim ili produženim porodom.

Sukladno tome, primjena ibuprofena je kontraindicirana tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 5.3).

#### Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu se izlučiti u majčino mlijeko u niskim koncentracijama. Do sad nisu poznati štetni učinci na djecu, pa pri kratkotrajnoj primjeni doza preporučenih za bolove i vrućicu uglavnom nije potrebno prekidati dojenje.

#### Plodnost

Postoje neki dokazi da tvari koje inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu negativno djelovati na plodnost žena učinkom na ovulaciju. Ovaj učinak se povlači nakon prestanka terapije.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Neodol forte ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

Popis sljedećih nuspojava obuhvaća sve nuspojave zabilježene tijekom primjene ibuprofena, također i one koje su se pojavile pri dugotrajnoj primjeni visokih doza lijeka u reumatskih bolesnika. Navedena učestalost koja obuhvaća i vrlo rijetke nuspojave, odnosi se na kratkotrajnu primjenu oralnih oblika ibuprofena u maksimalnoj dnevnoj dozi do 1200 mg ili supozitorija u dozi do 1800 mg.

Kod navedenih nuspojava treba uzeti u obzir da one pretežno ovise o dozi i karakteristikama pojedinog bolesnika.



Nuspojave povezane s ibuprofenom navedene su ispod.

Navedene su prema organskom sustavu i učestalosti. Učestalosti se definiraju kao:

Vrlo često: $\geq 1/10$
Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$
Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$
Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Najčešće opažene nuspojave odnose se na gastrointestinalni sustav. Nuspojave su uglavnom ovisne o dozi, a naročito rizik pojave krvarenja u probavnom sustavu, koji ovisi o rasponu doza i trajanju liječenja. Mogu se javiti peptički vrijedovi, perforacije ili krvarenje iz probavnog sustava, ponekad sa smrtnim ishodom, naročito u starijih osoba (vidjeti dio 4.4.). Nakon primjene zabilježeni su mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4.). Manje često zamijećen je gastritis.

Edemi, hipertenzija i zatajenje srca zabilježeni su vezano za terapiju lijekovima iz skupine NSAIL.

Klinička ispitivanja ukazuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg dnevno) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (primjerice, infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4.).

Zabilježeno je pogoršanje upala povezanih s infekcijama (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) koje se poklapalo s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova. Moguće je da je to povezano s mehanizmom djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Ako se za vrijeme primjene Neodol forte oralne suspenzije pojave ili pogoršaju znakovi infekcije, bolesniku se preporučuje da se bez odgađanja obrati liječniku. Potrebno je ispitati postoji li indikacija za antimikrobnu/antibiotsku terapiju.

Kod dugotrajne terapije, potrebno je redovito kontrolirati krvnu sliku.

Bolesnika treba uputiti da u slučaju pojave nekog od simptoma reakcija preosjetljivosti, koji se mogu pojaviti čak i kod prve primjene, smjesta obavijesti liječnika i prestane uzimati Neodol forte oralnu suspenziju te odmah potraži liječničku pomoć.

Bolesnika treba uputiti da smjesta prekine primjenu lijeka i obrati se liječniku ako se javi jaka bol u gornjem dijelu abdomena, melena ili hematemeza.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Egzacerbacija upala povezanih s infekcijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa), u iznimnim slučajevima za vrijeme infekcije varicelom mogu se pojaviti ozbiljne kožne infekcije i komplikacije mekog tkiva.
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Hematopoetski poremećaji (anemija, leukopenija, trombocitopenija,

		pancitopenija, agranulocitoza). Prvi znakovi su: vrućica, grlobolja, površinski čirevi u ustima, simptomi slični gripi, teška iscrpljenost, krvarenje iz nosa i kože i nastajanje modrica. U takvim slučajevima bolesniku treba savjetovati da prekine primjenu ovog lijeka, izbjegava samoliječenje analgeticima i antipireticima te da se obrati liječniku.
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Reakcije preosjetljivosti koje se sastoje od <sup>1</sup> : Urtikarije i svrbeža.
	Vrlo rijetko	Teške reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu biti: oticanje lica, jezika i grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksa, angioedem ili teški šok). Pogoršanje astme.
	Nepoznato	Reaktivnost dišnog sustava koja obuhvaća astmu, bronhospazam ili dispneju.
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Psihotične reakcije, depresija.
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Poremećaji središnjeg živčanog sustava poput glavobolje, omaglice, nesanice, agitacije, razdražljivosti ili umora.
	Vrlo rijetko	Aseptički meningitis <sup>2</sup>
Poremećaji oka	Manje često	Poremećaji vida
Poremećaji uha i labirinta	Rijetko	Tinitus
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Zatajenje srca, palpitacije i edemi, infarkt miokarda
	Nepoznato	Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Hipertenzija, vaskulitis
Poremećaji probavnog sustava	Često	Nuspojave u probavnom sustavu poput bolova u abdomenu, mučnine i dispepsije, proljeva, flatulencije, konstipacije, žgaravice, povraćanja i blagog krvarenja u probavnom sustavu koje u iznimnim slučajevima može uzrokovati anemiju.
	Manje često	Vrijedovi, perforacija ili krvarenje u probavnom sustavu, ulcerativni

		stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4.), gastritis.
	Vrlo rijetko	Ezofagitis i stvaranje intestinalnih striktura sličnih dijafragmi, pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	Disfunkcija jetre, oštećenje jetre, posebno pri dugotrajnom liječenju, zatajenje jetre, akutni hepatitis.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Razni kožni osipi
	Vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu), alopecija.
	Nepoznato	Reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcije fotosenzibilnosti.
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Rijetko se mogu pojaviti oštećenje tkiva bubrega (papilarna nekroza) i povišena koncentracija ureje u krvi; povišene koncentracije mokraćne kiseline u krvi.
	Vrlo rijetko	Stvaranje edema, naročito u bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili insuficijencijom bubrega, nefrotički sindrom, intersticijski nefritis koji može biti praćen akutnom insuficijencijom bubrega.
Pretrage	Rijetko	Snižene razine hemoglobina

### Opis odabranih nuspojava

<sup>1</sup> Reakcije preosjetljivosti zabilježene su nakon terapije ibuprofenom. Mogu se sastojati od (a) nespecifičnih alergijskih reakcija i anafilakse, (b) reaktivnosti dišnih puteva, uključujući astmu, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneju, ili (c) raznih kožnih reakcija, uključujući različite tipove osipa, svrbež, urtikariju, purpuru, angioedem, i rjeđe, ekfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu, Stevens-Jonsonov sindrom i eritemu multiforme).

<sup>2</sup> Patogeni mehanizam aseptičkog meningitisa uzrokovanog lijekovima nije u potpunosti razjašnjen. Međutim, dostupni podaci o aseptičkom meningitisu povezanom s NSAIL ukazuju na imunološku reakciju (zbog vremenske povezanosti s uzimanjem lijeka i nestanka simptoma nakon prestanka uzimanja lijeka). Treba napomenuti da su pojedinačni slučajevi simptoma aseptičkog meningitisa (kao što su ukočenost vrata, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili zamucenje svijesti) primijećeni za

vrijeme liječenja ibuprofenom u bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima (kao što su sistemski eritemski lupus, miješana bolest vezivnog tkiva).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**

Doze ibuprofena veće od 400 mg/kg mogu izazvati simptome intoksikacije iako se rizik od toksičnih učinaka ne treba isključiti kod doze veće od 100 mg/kg.

#### Simptomi predoziranja

Simptomi predoziranja mogu uključivati mučninu, povraćanje, bol u abdomenu ili rjeđe proljev. Mogući su i nistagmus, zamagljen vid, tinitus, glavobolja i krvarenje u probavnom sustavu. Kod težih otrovanja, toksičnost je bila vidljiva u središnjem živčanom sustavu, manifestirajući se kao vrtoglavica, omaglica, omamljenost, ponekad ekscitiranost i dezorijentacija, gubitak svijesti ili koma. Ponekad se u bolesnika razviju konvulzije. Prilikom ozbiljnog predoziranja, može se pojaviti metabolička acidoza. Mogu se pojaviti hipotermija i hiperkalemija i protrombinsko vrijeme/INR može biti produženo, vjerojatno uslijed interferencije s djelovanjem faktora zgrušavanja u krvi. Može doći do akutnog zatajenja bubrega, oštećenja jetre, hipotenzije, respiratorne depresije i cijanoze. U astmatičara može doći do pogoršanja astme.

#### Liječenje

Ne postoji specifični antidot.

Liječenje treba biti simptomatsko i suportivno i uključivati održavanje prohodnosti dišnih puteva te praćenje srčane funkcije i vitalnih funkcija dok se ne ustabile. Ako se bolesnik javi unutar sat vremena nakon ingestije potencijalno toksične količine lijeka, treba uzeti u obzir primjenu aktivnog ugljena ili ispiranje želuca. Ukoliko se ibuprofen već apsorbirao, mogu se dati alkalne tvari kako bi potaknule izlučivanje kiselog ibuprofena urinom. Ako su konvulzije učestale i prolongirane, treba ih liječiti intravenskom primjenom diazepama ili lorazepama. Kod astme primijenite bronhodilatatore. Za medicinski savjet treba kontaktirati centar za kontrolu otrovanja.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem; derivati propionske kiseline.

ATK oznaka: M01AE01

Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) za koji je dokazana učinkovitost u konvencionalnim ispitivanjima na životinjskim modelima inhibicijom sinteze prostaglandina. Kod ljudi, ibuprofen smanjuje upalom uzrokovanu bol, oticanje i vrućicu. Također, ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita.

Klinička učinkovitost ibuprofena dokazana je kod simptomatskog liječenja blagih do umjerenih bolova kao što su zubobolja i glavobolja te kod simptomatskog liječenja vrućice.

Analgetska doza za djecu je 7 do 10 mg/kg po dozi s maksimalnom dozom od 30 mg/kg/dan. Ovaj lijek sadrži ibuprofen koji je u otvorenoj studiji pokazao početak antipiretičkog djelovanja nakon 15 minuta i smanjenje vrućice kod djece u trajanju do 8 sati.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Određena ispitivanja farmakodinamike pokazuju da je zamijećen smanjen učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje trombotsana ili agregaciju trombocita kada se jednokratna doza ibuprofena od 400 mg uzela unutar 8 sati prije, ili unutar 30 minuta nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline s trenutnim oslobađanjem (81 mg). Iako postoji nesigurnost glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da će redovita, dugotrajna primjena ibuprofena možda smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 4.5.).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Nisu provedena posebna farmakokinetička ispitivanja na djeci. Literaturni podaci potvrđuju da se apsorpcija, metabolizam i eliminacija ibuprofena u djece odvija na isti način kao u odraslih.

Nakon peroralne primjene ibuprofen se djelomično apsorbira u želucu i nakon toga potpuno u tankom crijevu. Nakon metabolizma u jetri (hidroksilacija, karboksilacija, konjugacija), farmakološki neaktivni metaboliti se potpuno izlučuju, uglavnom bubrezima (90%), ali također i putem žuči. Poluvrijeme eliminacije u zdravih osoba, kao i u bolesnika s bolestima jetre i bubrega, je 1,8 do 3,5 sata. Vežanje na proteine plazme je oko 99%.

### Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom na to da se ibuprofen i njegovi metaboliti primarno izlučuju putem bubrega, u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega vidljiva je promijenjena farmakokinetika lijeka. U bolesnika s oštećenjem bubrega zabilježeni su smanjeno vežanje proteina, povećane razine ukupnog ibuprofena i slobodnog (S)-ibuprofena u plazmi, više AUC vrijednosti za (S)-ibuprofen i povećani enantiomerni AUC (S/R) omjeri u usporedbi s vrijednostima u zdravih osoba. U završnom stadiju bubrežnih bolesti u bolesnika koji su na dijalizi srednja slobodna frakcija ibuprofena bila je oko 3% u usporedbi s 1% u zdravih dobrovoljaca. Teška oštećenja bubrežne funkcije mogu rezultirati nakupljanjem metabolita ibuprofena. Značaj ovog učinka je nepoznat. Metaboliti se mogu ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.3.).

### Oštećenje funkcije jetre

Bolest jetre uzrokovana alkoholom s blagim do umjerenim oštećenjem jetre nije rezultirala znatnije promijenjenim farmakokinetičkim parametrima. Bolest jetre može promijeniti dispozicijsku kinetiku ibuprofena. U bolesnika sa cirozom s umjerenim oštećenjem jetre (Child Pugh stupanj 6-10) zamijećeno je u prosjeku dvostruko produljenje poluživota i enantiomerički AUC omjer (S/R) bio je znatno niži u usporedbi s vrijednostima kod zdravih osoba, što ukazuje na poremećaj metaboličke inverzije (R)- ibuprofena u aktivni (S) enantiomer (vidjeti također dio 4.3.).

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima na životinjama zabilježena je subkronična i kronična toksičnost ibuprofena uglavnom u obliku lezija i ulceracija u gastrointestinalnom sustavu. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja nisu pokazala klinički značajan mutageni potencijal ibuprofena. U ispitivanjima na štakorima i miševima nisu pronađeni dokazi o kancerogenim učincima ibuprofena.

Ibuprofen inhibira ovulaciju kod kunića te vodi do poremećaja implantacije kod različitih životinjskih vrsta (kunići, štakori, miševi). Eksperimentalna ispitivanja u štakora i kunića su pokazala da ibuprofen prolazi kroz placentu. Nakon primjene doza koje su toksične za majku, kod mladunčadi štakora zabilježena je povećana učestalost malformacija (ventrikularni septalni defekt).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari** natrijev benzoat

citratna kiselina, bezvodna  
natrijev citrat  
saharinnatrij  
natrijev klorid  
hipromeloza 15 cP  
ksantanska guma  
maltitol, tekući  
glicerol (E-422)  
taumatin  
voda, pročišćena  
aroma jagode (sadrži tvari identične prirodnim aromama, pripravke prirodnih aroma, kukuruzni maltodekstrin, trietilcitrat (E-1505), propilenglikol (E-1520) i benzilni alkohol)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.  
Nakon prvog otvaranja bočice: 6 mjeseci.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Protresti prije primjene.  
Nakon prvog otvaranja bočice: čuvati na temperaturi ispod 30°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Plastična bočica od polietilen tereftalata (PET) od 100 ml, boje jantara, s plastičnim (HDPE) sigurnosnim zatvaračem za djecu.  
Priložena je štrcaljka za usta graduirana do 5 ml.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Prije primjene dobro protresite bočicu.  
Štrcaljku za usta operite s toplom vodom te ostavite da se osuši.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-978904812

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

09. rujna 2019./-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

09. travnja 2024.